[Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Professor Dr. Ludolf Krehl).]

Ueber die Bedeutung der Leber für die anaphylaktische Reaktion beim Hunde.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Gerhard Denecke
aus Dresden.

Jena
Gustav Fischer
1914.

[Aus der medizinischen Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Professor Dr. Ludolf Krehl).]

Ueber die Bedeutung der Leber für die anaphylaktische Reaktion beim Hunde.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Gerhard Denecke
aus Dresden.

Jena
Gustav Fischer
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Professor Dr. Wilms.

Referent:
Professor Dr. Krehl.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XX.

Aus den Mitteilungen über die Fleischintoxikation von Pawlow und Nencky, Fischler, Rothberger und Winterberg u. a. geht hervor, daß die Leber im Eiweißstoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielt, und daß namentlich bei Insufficienz der Leber schwere Allgemeinerscheinungen hervorgerufen werden können, eben durch Produkte des Eiweißstoffwechsels. Ferner hat die Leber die Aufgabe, bei der Harnstoffsynthese die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels zu verarbeiten. Es ist nicht unwahrscheinlich, zu denken, daß sie sich dabei übergroßen, plötzlich an sie herantretenden Anforderungen nicht gewachsen zeigt, daß sie von den Spaltprodukten geschädigt wird, die sie sonst selbst unschädlich macht; ein Vorgang, der uns durch eine Urobilinurie angezeigt wird.

Um diese Vorstellungen nachzuprüfen, gilt es experimentell einen plötzlichen Zerfall großer Eiweißmengen in der Blutbahn zu veranlassen und zuzusehen, wie sich die normale und die insufficiente oder wenigstens geschwächte Leber dazu verhält. Von Fischler und verschiedenen Mitarbeitern sind bereits derartige Versuche mehrfach unternommen worden, ohne zu einem befriedigenden Resultate zu führen. Im folgenden sollte das alte Ziel aufs neue mit den Methoden der Anaphylaxie angestrebt werden. Da der anaphylaktische Shock besonders seit Friedbergers (1) und Hermann Pfeiffers (2) Arbeiten wohl allgemein als Eiweißabbau-Intoxikose angesehen wird, so wählten wir diese Methode um so eher, als die große Schnelligkeit des Prozesses ihn vor vielen anderen auszeichnet.

Wir bedienten uns einer Methode ähnlich denen, die Biedl und Kraus (3) und Schittenhelm und Weichardt (4) angewandt haben. Als Antigen benutzten wir vorzugsweise Hühnereiklar, und es sei gleich hier betont, daß alle unsere Befunde nur für Hühnereiklar erhoben sind, während uns für andere Eiweißarten keine genügend sicheren Beobachtungen zu Gebote stehen. Wir sensibilisierten die Tiere entweder mit 1—3 ccm intravenös oder 5 ccm subkutan. Die Reinjektion erfolgte immer intravenös und zwar nie unter 10 ccm. Die funktionelle Schädigung der Leber führten wir herbei durch die partielle Ausschaltung aus dem Blutkreislaufe, wie es die Eck'sche Fistel dadurch ermöglicht, daß das gesamte Pfortaderblut an der Leber vorbei in die Vena cava abgeleitet wird. Inwieweit die Leber wirklich dadurch geschädigt und inwieweit sie ausgeschaltet wird, hat Fischler (5) eingehend mitgeteilt. Wir legten die Anastomose an nach der Methode von Fischler und Schröter (6). Es kamen ausschließlich Hunde zur Verwendung, weil Kaninchen und Meerschweinchen mit ihren zarten Gefäßwänden diese Operation nicht vertragen. Das Zeitintervall zwischen Sensibilisierung und Reinjektion betrug nie weniger als 3 Wochen. Die Injektionen wurden in die großen Fußvenen gemacht, die Blutentnahme für die Leukocytenzählung und die Ausstrichpräparate am Ohre.

Wir untersuchten im ganzen 9 normale Hunde und fanden außer zwei refraktären überall die bekannten Symptome des anaphylaktischen Shocks, wie sie Schittenhelm und Weichardt für den Hund beschrieben haben. Allerdings durchgehend in viel milderer Form. Einen Todesfall im Shock haben wir nie gesehen, ebensowenig Krämpfe. Regelmäßig sahen wir Dyspnoë im Gegensatz zu Biedl und Kraus (3), die Dyspnoë für den Shock der Hunde nicht für charakteristisch erklären. Ferner Erbrechen, Diarrhöe, starken, Urinabgang, Tenesmus und Würgen. In zwei Fällen haben wir einen kurzen Kollaps gesehen. Die anaphylaktische Blutdrucksenkung, deren Ausdruck nach Biedl und Kraus alle genannten Symptome sind, haben wir zweimal registriert und fanden Senkungen, die 30—40 mm Quecksilber betrugen und auch sonst der Schilderung der genannten Autoren entsprachen. Immer sank die Zahl der Leukocyten um mindestens 2000, oft um 8 oder 10000. Bei diesen Zählungen wurden die physiologischen Verschiebungen durch die Verdauungsleukocytose in Rechnung gezogen. Doch war das nur selten nötig, da die meisten Versuche außerhalb der Verdauungszeit vorgenommen werden konnten. In einem Falle, bei einer hochschwangeren Hündin, war eine solche starke Leukopenie das einzige Symptom des Shocks.

Den Temperatursturz, dem Hermann Pfeiffer beim Meerschweinchen so großen diagnostischen Wert beimißt, konnten wir bei unseren Hunden nur in einigen Fällen schwach angedeutet vorfinden. Wir haben neben einem langsamen Absinken um 1—2° öfter auch Steigerungen um 2° im Rektum gefunden. Wie aus Heilners (7) und Fried-

bergers (1) Arbeiten hervorgeht, hängt es ja ganz von der Intensität und vor allem von den quantitativen Verhältnissen des Eiweißzerfalls ab, ob Fieber entsteht oder eine Temperatursenkung. Zudem arbeitet Pfeiffer stets an Meerschweinchen, also Tieren, deren Körperoberfläche viel größer ist im Verhältnis zum Inhalt als bei Hunden. Da die Ursache für den Temperatursturz, die wir doch wohl in einem Versagen der chemischen Wärmeregulierung suchen müssen, im Shock sehr bald wieder aufgehoben wird, ist es unwahrscheinlich, daß es bei Hunden ebenso schnell zu einer Abkühlung kommen soll wie bei dem viel kleineren Meerschweinchen mit der relativ größeren Oberfläche. Auch Biedl und Kraus (3) erwähnen die Temperatursenkung nicht beim Hunde, Schittenhelm und Weichardt (4) beobachteten dagegen Senkungen durchschnittlich um 2°.

Als Ausdruck der von Schittenhelm und Weichardt (8) besonders für Eiklar geforderten Enteritis anaphylactica fanden wir in drei Fällen Beimengungen von frischem Blute zum dünnen Stuhl.

Einer der normalen Hunde wurde kurz nach dem Abklingen der Symptome mit Chloroform getötet. Die Sektion ergab einige Hämorrhagien im Duodenum und Jejunum. Alle anderen Organe waren ohne Besonderheit. In der Leber fanden sich ein paar kleinere Blutungen, mikroskopisch war sie normal. Diese 7 Tiere galten als Kontrollen für die nun folgenden Versuche.

Es galt nun der Eckschen Leber den anaphylaktischen Eiweißzerfall entgegenzustellen, um zu sehen, ob sie in besonderer Weise an der Verarbeitung dieses Materials beteiligt ist, was ja nach den Erfahrungen der sogenannten Fleischintoxikation nicht gerade unwahrscheinlich schien.

Es wurden 11 Hunde untersucht, bei denen die Ecksche Fistel, wie oben erwähnt, angelegt worden war. Sensibilisierung und Reinjektion in denselben Verhältnissen wie bei den Kontrollen. Es folgen 4 Versuchsprotokolle als Beispiele.

1. Hund 145. Schnauzer, Ecksche Fistel am 17. XII. 12. Sensibilisierung am 19. XII. 12 mit 1 ccm Eiklar intravenös.
   Reinjektion am 10. I. 13.
   8^{55} Temp. 39,2; Leukocyten 10300, Neutrophile 64 2/3 Proz., Eosinophile 15 Proz.
   9^{h} Reinjektion 10 ccm Eiklar intravenös.
   9^{20} Temp. 39,4.

9^{50} Temp. 39,4. Der Hund befindet sich so wohl wie vorher, setzt einen festen Stuhl ab.
10^{30} Temp. 39,4.
12^{h} Temp. 38,8. Leukocyten 9500, Neutrophile $64^{2}/_{3}$ Proz., Eosinophile $15^{1}/_{2}$ Proz.

Der Hund hat die ganze Zeit keine Aenderung seines Befindens gezeigt.

2. Hund 159, brauner Schnauzer, Ecksche Fistel am 10. II. 13. Am selben Tage Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar intravenös.
Reinjektion am 15. III. 13.
10^{15} Temp. 38,6. Leukocyten 11 000.
10^{20} Reinjektion 30 ccm Eiklar intravenös.
11^{10} Temp. 38,8.
1^{h} Leukocyten 11 900.
Der Hund war die ganze Zeit genau so munter wie sonst.

3. Hund 188, brauner Pinscher. Ecksche Fistel am 30. IV. 13. Blutung in operatione, in den nächsten Tagen zeigt der Hund die Symptome der Fleischintoxikation, die auf Kochsalzbehandlung verschwinden. Sensibilisierung am 13. VI. 13 mit 10 ccm Eiklar intravenös.
Reinjektion am 5. Juli 13.
11^{30} Leukocyten 13 500.
11^{40} Reinjektion 10 ccm Eiklar intravenös. Der Hund verhält sich wie sonst, setzt zwei feste und einen weichen Stuhl ab.
12^{40} Leukocyten 13 800.

4. Hund 138, weißer braunfleckiger Hund. Ecksche Fistel am 5. XII. 12. Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar intravenös am 19. XII. 12.
Reinjektion am 17. I. 13.
3^{45} Leukocyten 8200. Neutrophile 68 Proz.; Eosinophile 8 Proz.
3^{55} Reinjektion 10 ccm Eiklar intravenös.
4^{5} setzt festen Stuhl ab und erbricht darauf reichlich.
4^{10} bricht nochmals.
6^{h} Leukocyten 7100; Neutrophile $74^{1}/_{2}$ Proz., Eosinophile $10^{1}/_{2}$ Proz.
Zweite Reinjektion am 21. I. 13.
5^{5} Leukocyten 10 900.
5^{7} Reinjektion 10 ccm Eiklar intravenös.
5^{18} erbricht.
5^{25} erbricht nochmals.
6^{50} Leukocyten 13 800.

Der Hund zeigt keine Aenderung im Befinden. Exitus an Phlorrhizinvergiftung am 1. II. 13. Fistel siebartig. Vena portae durchschnitten, Unterbindung nicht durchgängig.

Wir erwarteten bei der Reinjektion bei diesen Hunden schwere Symptome auftreten zu sehen und erlebten das Gegen-

teil. Sämtliche 11 Hunde zeigten nicht eine Spur von anaphylaktischen Zuständen, geschweige denn besonders schwere. Ein Hund (138) hat 10 Minuten p. r. erbrochen, ohne aber sonst etwas zu zeigen, was an Anaphylaxie gemahnt hätte. Bei einer zweiten Reinjektion 4 Tage später erbrach er wieder. Er war also auch nicht antianaphylaktisch geworden. Er wie alle übrigen liefen ebenso munter umher, wie vor der Reinjektion. Wenn Stuhl abgesetzt wurde, so war er geformt und fest. Die Temperatur zeigte bei einigen geringe Erhebungen um 0,2—0,3°. Bei anderen blieb sie konstant. Jedoch haben wir diesem Verhalten aus obenerwähnten Gründen auch bei diesen Tieren keinen ausschlaggebenden Wert beigemessen. Die Atmung blieb gleichmäßig und ruhig. Das Interesse für die Vorgänge der Umgebung blieb dasselbe, während es bei den 7 normalen Hunden im Shock stets nachgelassen hat. Die Leukocytenzahl blieb konstant innerhalb der normalen Grenzen, und auch die anderen Verschiebungen im Blutbilde, die Nassau für unsere normalen Kontrolltiere beschrieben hat, traten nicht ein. Besonders sei nur hervorgehoben, daß sich auch keine Eosinophilie fand, die wir in Uebereinstimmung mit Schittenhelm bei unseren Kontrollen öfter auftreten sahen. Der Blutdruck wurde in 2 Fällen registriert und zeigte nicht die geringste Aenderung gegen vorher. Nach den Erfahrungen bei unsern Kontrolltieren und dem, was in der Literatur darüber vorliegt, wird man freilich mit dem refraktären Verhalten mancher Hunde zu rechnen haben. Immerhin ist wohl nicht anzunehmen, daß wir gerade in dieser Reihe 11 solcher Tiere gehabt hätten.

Für unsere Frage besagte dieses Resultat nicht viel. Wenigstens war es nicht ohne Analogien. Die Allgemeinerscheinungen vom Typus der Fleischintoxikation konnten aus ähnlichen Gründen ausgeblieben sein, aus denen sie auch bei Phlorizinvergiftung trotz starken Eiweißzerfalls nicht eintritt (Fischler und Kossow, 5). Und wenn die Leber selbst dem Sturm der Eiweißabbauprodukte trotz der Schädigung durch die Fistel nicht erlag, sondern ihrer Funktion genügte, so konnte das daran liegen, daß eben dieser Ansturm die Leber gar nicht plötzlich traf, sondern daß diese Stoffe nur in

kleinen Dosen allmählich der Leber zugeführt wurden, weil ihnen lediglich der Zutritt durch die Arteria hepatica offen stand. Wir hätten dann hier einen ähnlichen Vorgang gehabt, wie ihn Fischler (9) bei seinen Phosphorversuchen beim Eckschen Tiere fand. Man sollte erwarten, daß der Phosphor als spezifisches Lebergift auf eine geschwächte Leber stärker einwirkt als auf eine gesunde. Es verhindert aber die Portalblutableitung den Phosphor am Zutritt zur Leber und so findet man Ecksche Tiere resistenter gegen Phosphor als normale.

Aber alle diese Erwägungen erklärten nur, warum die erwarteten Folgen des Eiweißzerfalls ausgeblieben sein konnten. Sie sagten aber nicht, warum die ganze anaphylaktische Reaktion unterblieb, warum diese 11 Tiere nicht überempfindlich waren. Diese Erscheinung wurde nun zum Hauptgegenstande unserer Untersuchungen. Ehe wir aber auf diese Fragen eingehen, wollen wir eine zweite Versuchsreihe besprechen, die zwar auch für diese Frage von größter Bedeutung ist, doch zunächst unser Ausgangsthema erledigen sollte.

Wir hatten bisher nur den Eck-Hund sensibilisiert, es blieb uns noch übrig, einem sensibilisierten Hunde in einer Zeit, wo er wahrscheinlich anaphylaktisch war, die Ecksche Fistel anzulegen.

Wir injizierten also 10 weitere Hunde, teils subkutan, teils intravenös und operierten alle durchschnittlich 21 Tage später. Leider büßten wir gerade von diesen Tieren 6 durch die verschiedensten Umstände ein.

Die Ueberlebenden wurden 1—3 Tage nach der Operation reinjiziert und alle vier reagierten so, wie wir es von unseren normalen Hunden gesehen haben. Dyspnoë, Erbrechen, blutige dünne Stühle, Würgen, Tenesmus. Auch die Blutdrucksenkung wurde in einem Falle registriert und mit der des Shocks bei den Kontrollen übereinstimmend gefunden. In den beiden Fällen, in denen die Leukocyten gezählt wurden, sank ihre Zahl um mehr als 2000.

4. Hund 202, schwarzer Spitz. Sensibilisierung mit 5 ccm 50 Proz. Eiklar subkutan am 29. V. 13.
Ecksche Fistel am 24. VI. 1913.
Reinjektion am 27. VI. 13 mit 10 ccm Eiklar intravenös.

Nach etwa 2 Min. Würgen und mehrmaliges Erbrechen von Schleim, leichte Dyspnoë, die andauert. Injektion der Conjunctiven, Mattigkeit.

5. Hund 208, weiß-schwarzer Schnauzer. Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar intravenös am 8. VII. 13.
Eckesche Fistel am 28. VII. 13.
Reinjektion am 1. VIII mit 10 ccm Eiklar intravenös.
Deutliche Dyspnoë, Conjunctivalinjektion etwa 7 Min. lang. Der Hund liegt im Morphiumschlaf zur Blutdruckmessung, der Druck sinkt um etwa 30 mm hg.

Diese Tiere zeigten, daß die durch die partielle Ausschaltung geschädigte Leber nicht schwerer auf den anaphylaktischen Eiweißzerfall reagiert als die voll funktionsfähige. Es treten bei diesen Tieren keine Symptome auf, wie wir sie bei der Fleischintoxikation sehen, und für eine Schädigung des Leberparenchyms selbst lassen sich keine sichtbaren Beweise erbringen. Da Eck-Hunde immer Urobilin im Harn ausscheiden, so könnte nur eine quantitative Bestimmung brauchbare Ergebnisse liefern. Es sei damit nicht gesagt, daß Eiweißspaltprodukte einer geschwächten Leber nicht gefährlicher werden können als einer gesunden. Jedenfalls aber braucht die Leber mit Eckscher Fistel nicht auf Eiweißabbauprodukte, die irgendwo im Körper plötzlich und in großen Mengen entstehen mögen, besonders schwer zu reagieren. Vermutlich spielen ihre ungünstigen Zuflußbedingungen dabei eine große Rolle.

Eben dieser ungünstige Zufluß zur Leber war aber offenbar nicht allein daran schuld, wenn dieselbe Reinjektion bei diesen Tieren einen Shock auslöste, die bei den Tieren der ersten Reihe versagt hatte. War ein Tier anaphylaktisch geworden, so blieb es das auch nach Anlegung der Fistel. Ecksche Tiere aber konnten nicht überempfindlich gemacht werden. Wenn, wie es ja den Anschein hatte, die Leber überhaupt etwas mit dem Vergiftungsvorgang zu tun hatte, so genügte die Arteria hepatica als Zufluß, doch sobald das Gift nur zustande kam. Das machte auch der folgende Versuch klar:

Die große Aehnlichkeit des anaphylaktischen Shocks mit der Erkrankung nach Witte-Pepton hat viele Forscher veranlaßt, die Anaphylaxie einer Peptonvergiftung gleichzusetzen. Wir injizierten einem von unseren 11 Eck-Hunden, die sich gegen Eierklar refraktär verhalten hatten, eine

subletale Dosis Pepton und sahen eine schwere typische Reaktion. Es ist behauptet worden, daß die Leber imstande sei, das Pepton zu entgiften. Diese Behauptung ist jedoch längst von Munk (10) widerlegt worden. Auch die Versuche von Doyon (11), die später noch erwähnt werden sollen, und unsere eigenen Erfahrungen am sogenannten umgekehrten Eck-Hunde sprechen durchaus für das Gegenteil. Doyon injiziert das Pepton in den Ductus choledochus und bekommt mit kleinen Gaben schon schwere Vergiftungen. Der umgekehrte Eck-Hund gibt uns die Möglichkeit, intravenöse Injektionen direkt in die Leber zu machen. Auch darauf wird unten noch eingegangen werden. Wir haben bei einem solchen Tiere sofort das Bild der schweren Intoxikation gesehen nach Injektion von $1^1/_2$ g Witte-Pepton in Kochsalzlösung.

Das Phänomen mußte also andere Gründe haben. Diese galt es nun experimentell zu eruieren.

Zunächst sei eine Möglichkeit erwähnt, die sich rasch klarstellen ließ. Beim Eckschen Tiere geht alles venöse Blut des Darmes an der Leber vorbei in die Vena cava inferior, und nur ein kleiner Teil kommt auf dem Umwege durch das Herz und das arterielle System in die Leber. Reach (12) fand an der überlebenden Leber, daß sie Eiweißkörper nicht nur aufspeichern, sondern auch bis zur Albumosenstufe etwa abbauen kann. Freund und Popper (13) fanden, daß Eiweißkörper länger unverändert in der Blutbahn verweilen, wenn die Darmgefäße unterbunden sind. Sie ziehen daraus allerdings ganz andere Schlüsse. Sie beweisen damit, daß der Abbau auch parenteral einverleibten Eiweißes in den Darmzellen stattfindet. Aber schließlich ist diese Unterbindung auch nichts anderes als ein Fernhalten der Eiweißkörper vom Pfortadergebiet und damit von der Leber. Also in gewissem Sinne ähnlich wie bei der Eckschen Fistel. Wenn nun die Leber fähig ist, die Spezifität von Eiweißkörpern durch Abbau zu vernichten, für den Fall, daß diese aus irgendwelchen Gründen der Tätigkeit der Darmzellen entgangen sind, so ist es wohl möglich, daß in die Blutbahn der Eckschen Tiere vom Darme aus Eiweißkörper kommen, deren Spezifität noch wohl erhalten ist. Um so mehr als die sogenannten Idiosynkrasien gegen Krebse, Fische, Eier, wie sie beim Menschen doch allgemein als anaphylaktische Erscheinungen aufgefaßt werden, und die Fütterungsanaphylaxie, wie sie Lesné et Richet Fils (14) für Säuglinge, Börnstein (15) und andere

für Meerschweinchen beschrieben haben, trotz Darm- und Leberpassage doch auf Erhaltung der Spezifität der Eiweißkörper beruhen müssen. Unsere Hunde bekamen mit ihrem Futter, den Abfällen aus der Krankenhausküche häufig genug Eier. Meist wird es sich allerdings um durch Kochen denaturiertes Eiereiweiß gehandelt haben, aber es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch frisches Eiklar darunter war. Warum sollte nicht bei den Eck-Hunden durch das häufige Eindringen kleiner Dosen in die des Leberschutzes beraubte Blutbahn vom Darme aus eine Antianaphylaxie gegen Hühnereiklar entstanden sein? Genau so wie man vorbehandelte Tiere durch häufigere Injektion kleiner Dosen vor allem im präanaphylaktischen Stadium antianaphylaktisch machen kann, ohne jemals einen Shock zu sehen zu bekommen (Pfeiffer, 2).

Wir operierten zwei frische Hunde und achteten peinlich darauf, daß sie nach der Operation auf die Dauer von 6 Wochen nur mit Milch und Reis und ähnlichem, jedenfalls ohne Eier, ernährt wurden. Nur etwa 14 Tage nach der Operation bekamen sie jeder an 2 Tagen je 10 Eier zu fressen, die zum Teil mit der Sonde einverleibt werden mußten. Reichlich 3 Wochen später wurden beide mit der üblichen Dosis von 10 ccm Eiklar reinjiziert, ohne auch nur das geringste Zeichen von Anaphylaxie zu geben.

Die beiden letzten Versuchsreihen wiesen uns in eine neue Richtung. Der anaphylaktische Shock ist nach Friedberger: „die giftige Wirkung von unter Einfluß des Komplements aus Antigen und Antikörper entstehenden Abbauprodukten.“ Der erste Versuch hatte gezeigt, daß die Reinjektion des Antigens nicht das Ausschlaggebende war. Folglich mußte man nachsehen, ob dem Eck-Hunde vielleicht eine der beiden anderen Komponenten fehlte, die Antikörper oder das Komplement. Und besonders der letzte Versuch wies uns auf die Antikörper hin. Da es nicht gelungen war, bei weitgehender Ausschaltung der Leber eine Fütterungsanaphylaxie zu erzeugen, so war eben vielleicht gerade die Leberpassage oder der gewisse Abbau, den Reach gefunden hatte, nötig, um dem Eierklar die sensibilisierenden Eigenschaften zu verleihen.

Um Antikörper beim vorbehandelten Eck-Hunde nachzuweisen, machten wir zunächst einen Versuch, uns der passiven Anaphylaxie zu bedienen. Wenn der Eck-Hund wirklich nicht die Fähigkeit hatte, Antikörper zu bilden, so mußte es auch

unmöglich sein, Meerschweinchen mit dem Serum sensibilisierter Eck-Hunde passiv anaphylaktisch zu machen. Es ist uns aber weder mit der Methode von Otto (16) noch mit der von Doerr und Russ (17) gelungen, befriedigende Resultate zu bekommen. Alle unsere Meerschweinchen bekamen zwar Temperatursenkungen, aber es waren keine Unterschiede zu bemerken zwischen den Meerschweinchen, die mit Eck- oder Normalhundserum passiv sensibilisiert worden waren, und denen, die mit Serum nicht vorbehandelter Hunde oder überhaupt nicht gespritzt waren, bei Reinjektion der gleichen Menge Antigen. Frisches Hundeserum ist für Meerschweinchen toxisch und nach halbstündiger Erwärmung auf 50° haben wir nur die genannten Mißerfolge gesehen.

Hermann Pfeiffer (2, p. 196) und Hartoch (18), sowie Doerr und Russ (19) meinen, daß die Stoffe, die wir Präzipitine nennen, identisch seien mit den anaphylaktischen Immunkörpern. Das sollte uns eine zweite Möglichkeit an die Hand geben, Antikörper nachzuweisen. Wir suchten mit der bekannten Uhlenhuthschen Methode nach, ob unsere Eck-Hunde imstande seien, Hühnereiklar zu präzipitieren. Auch das gelang weder mit Eck-Hund- noch mit Normalhundserum, obwohl sich die Normalhunde als sicher anaphylaktisch erwiesen. Auch Leonor Michaelis (20) schreibt, daß die Hunde überhaupt keine präzipitierenden Stoffe bilden. Demgegenüber steht eine Mitteilung von Ascoli (21) vereinzelt da, der von Hunden schon normalerweise Präzipitation von Eierklar sah.

Kraus und Novotny (22) haben vor einiger Zeit gegen die Aufstellung einer solchen Identität Front gemacht und haben auch Seren beschrieben von Tieren, die sicher anaphylaktisch waren, ohne daß diese Seren präzipitieren konnten. In seiner Entgegnung auf diese Arbeit betont Friedberger, daß er diese Identität nur als Arbeitshypothese betrachtet wissen wollte, daß man jedoch bei einem Versagen der sinnlich wahrnehmbaren Präzipitinreaktion die viel feinere Komplementablenkung zu Rate ziehen solle.

Wir hatten auch damit bereits versucht, den Antikörpergehalt unserer Seren zu ermitteln. Als hämolytisches System benutzten wir dasselbe, wie es zur Wassermannschen Re-

aktion benützt wird, ebenso das Komplement. Komplement und Ambozeptor wurden vorher austitriert. Das Resultat war wiederum negativ. Das Serum von sicher anaphylaktischen Tieren ist ebensowenig imstande, die Hämolyse zu hemmen wie das von nicht vorbehandelten.

Das spricht gegen Friedbergers und der erstgenannten Autoren Arbeitshypothese. Es hat vor allem eine grosse Bedeutung für unsere Versuche. Darauf soll später noch eingegangen werden.

Bei der Suche nach dem Komplement unserer Eck-Hunde waren wir glücklicher. Wir hätten nach Friedbergers und Seeligs Versuchen an entleberten Fröschen (23) eine Veramung erwarten können. Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist das nicht der Fall. Die komplettierende Wirkung des Hundeserums ist viel geringer als die des Meerschweinchens, aber ein Einfluß der Leberatrophie ist nicht ersichtlich. Das unverdünnte Hundeserum gibt durchschnittlich in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde komplette Lösung. Schon bei der Verdünnung 1 : 1 ist eine deutliche Verlangsamung zu spüren und 1 : 10 ist ganz unwirksam. Wir benutzten wieder das gleiche hämolytische System wie oben.

Serum von	Hämolyse komplett nach					
	pur.	1 : 1	1 : 10	1 : 20	1 : 40	Kontrollen ohne Amboz. Ser. pur.
Eckhund 229	$^1/_2$ Std.	1 Std.	0	0	0	0
„ 206	—	—	0	0	0	—
„ 195	$^3/_4$ Std.	1 Std.	0	0	0	0
„ 215	$^1/_2$ „	—	—	—	—	0
Normalhund 1	$^1/_2$ „	1 Std.	0	0	0	0
„ 2	$^1/_2$ „	—	—	—	—	—
Meerschw.	—	—	$^1/_2$ Std.	—	—	0

Unterdessen kam uns eine andere Beobachtung zu Hilfe. Die sogenannten umgekehrten Eck-Hunde geben uns die Möglichkeit, Injektionen auf dem Blutwege direkt in die Leber zu machen. Bei diesen Tieren wird nämlich nach Anlegung der Anastomose die Cava unterbunden. So muß alles Blut der unteren Körperhälfte durch die Wurzel der Porta in die Leber. Wenn also die Leber für die Sensibilisierung eine Be-

deutung besaß, so mußte der umgekehrte Eck-Hund zur Klärung dieser Frage beitragen können.

In dieser Erwartung hatten wir uns nicht getäuscht. Wir injizierten 3 solcher Hunde in die Vene des Hinterfußes, also so, daß die gesamte Injektion alsbald durch die Leber gehen mußte und reinjizierten nach dem üblichen Intervall ebenfalls in den Hinterfuß. Alle 3 Hunde zeigten die schwersten Formen des Shocks, die wir überhaupt gesehen haben.

7. Hund 171, rehbrauner Dackel. Umgekehrte Ecksche Fistel am 18. III. 13. Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar iv. (Hinterbein) am 19. III. 13. Reinjektion am 9. IV. 13.
10^{15} Leukocyten 10 800.
10^{20} Reinjektion von 10 ccm Eiklar iv. (Hinterbein).

Sofortiger Kollaps, der etwa 10 Minuten anhält und dann in leichtere Benommenheit übergeht. Schweres Erbrechen und Würgen, deutliche Dyspnoë mit starker abdominaler Atmung. Abgang von viel geformtem Stuhl und Urin sofort nach der Reinjektion. Danach starke Injektion der Konjunktiven, die nach 20 Minuten wieder verblaßt. Wiederholt Abgang von Stuhl und Urin, dann deutlicher Tenesmus. Nach $^1/_2$ Stunde kann der Hund zwar wieder laufen, ist aber immer noch gedrückt und atmet schwer.

1^h Leukocyten 7030.

Der Hund hat sich ganz erholt.

8. Hund 186, Jagdhund. Umgekehrte Ecksche Fistel am 23. IV. 13. Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar iv. (Hinterbein) am 26. IV. 13. Reinjektion am 19. V. 13 mit 10 ccm Eiklar iv. (Hinterbein).

Sofort nach der Injektion schreit der Hund unvermutet auf und springt in die Höhe. Gleich darauf deutliche Dyspnoë, die immer stärker wird. Dünner Stuhl und Erbrechen in kurzen Intervallen. Der Hund schwankt und legt sich nieder, ist nicht imstande stehen zu bleiben, und sehr matt. Konjunktivalinjektion, starke Salivation. Der Zustand dauert etwa $1^1/_2$ Stunde an, dann tritt langsam Erholung ein.

9. Hund 191, Wolfshund. Umgekehrte Ecksche Fistel am 14. V. 13. Sensibilisierung am 6. Okt. 13 mit 2—3 ccm Eiklar iv. (Hinterbein). Reinjektion am 11. XI. 13 10 ccm Eiklar iv. (Hinterbein).

Würgbewegungen des Abdomens, die Atmung wird tiefer und geht rasch in eine starke Dyspnoë über. Der Hund gibt einen dünnen breiigen Stuhl von sich und sinkt langsam zusammen. Starke Salivation und Sekretfluß aus der Nase. Die Konjunktiven sind injiziert. Die Dyspnoë und das Würgen sowie der apathische Zustand dauern $^1/_2$ Stunde an, dann tritt allmählich Erholung ein.

Zweite Reinjektion am 14. XI. 13 bleibt erfolglos.

Die 3 Hunde zeigten eine starke Injektion der Konjunktiven, die wir auch dreimal bei unseren Kontrolltieren und zweimal bei den Eck-Hunden sahen, die vor der Operation sensibilisiert wurden. Man kann diese Conjunctivitis anaphylactica als sicheres Zeichen der peripheren Vasodilatation betrachten. Sie stellt insofern eine ähnliche Erscheinung dar wie die Enteritis anaphylactica von Schittenhelm und Weichardt, hat aber den Vorzug, daß sie ohne weiteres sichtbar zutage liegt, daß man also Auftreten und Verblassen genau verfolgen kann. Sie tritt spätestens 5—7 Minuten p. r. auf und kann bis zu $^1/_2$ Stunde anhalten.

Waren diese Krankheitsbilder auch geringfügig gegen die von Schittenhelm und Weichardt und Biedl und Kraus, die bekanntlich Tod und Krämpfe häufig gesehen haben, so waren sie doch im Verhältnis zu den Erscheinungen bei unseren Kontrollen so auffallend schwer, daß wir sie als Bestätigung unserer Erwägungen glauben auffassen zu dürfen. Leider muß man sich vorderhand mit allgemeinen Eindrücken bei der Beurteilung eines Shocks behelfen, weil noch keine exakte Maßmethode besteht. Pfeiffers Berechnung, die bei Meerschweinchen so schöne Vergleiche ermöglicht, ist auf den Hund nicht anwendbar. Wir verlassen uns aber gerade bei diesen Tieren um so eher auf den allgemeinen Eindruck, weil die umgekehrten Eck-Hunde sich einer enormen Resistenz gegen alle Schädigungen erfreuen, während die Eck-Hunde immer von etwas zarter Konstitution sind. Schon das weist darauf hin, daß es sich bei der genannten schweren Reaktion um die Hyperfunktion eines Organes handelt, und das ist bei diesen Tieren eben die Leber. Wie erwähnt, sind alle diese Versuche mit Eierklar angestellt. Bei einigen Versuchen mit Rinderserum fanden wir frisches Serum schon bei der ersten Injektion schwer toxisch für Hunde. Es wäre möglich, daß die schweren Bilder der genannten Autoren darauf zurückzuführen sind, daß sie diese Komponente außer acht ließen.

Zudem machten wir noch die Probe auf das Exempel und injizierten zwei andere umgekehrte Eck-Hunde mit der gleichen Menge in die Vene des Vorderbeins, so daß also das Antigen etwa in denselben Quanten durch die Leber kommt wie beim normalen Hunde, weil es erst an den Nieren vor-

bei muß. Danach reinjizierten wir wieder in die Hinterbeinvene und bekamen dieselben relativ leichten Symptome, wie wir sie bei unseren Kontrollen gesehen hatten. Die Versuchsanordnung zeigte gleichzeitig, daß auch hier nicht der Reinjektion die ausschlaggebende Rolle zukommt.

10. Hund 91, Fox. Umgekehrte Ecksche Fistel am 6. I. 12. Sensibilisierung mit 1 ccm Eiklar iv. am 21. XII. 12 (Vorderbein).
Reinjektion am 11. I. 13.
9^{h} Temp. 38,5. Leukocyten 8200.
9^{h} Reinjektion von 10 ccm Eiklar iv. (Hinterbein).
9^{10} Temp. 39, erbricht etwas dünnflüssigen Schleim.
9^{15} setzt einen zum Teil dünnen Stuhl ab.
9^{30} Temp. 38,8.
9^{50} Temp. 39,1. Der Hund spielt wieder, Leukocyten 5300.
12^{h} Temp. 39,1, Leukocyten 3000. Der Hund hat sich vollkommen erholt.

11. Hund 133, schwarzer Spitz. Umgekehrte Ecksche Fistel am 12. III. 12. Sensibilisierung am 19. III. 13 mit 1 ccm Eiklar in die Vorderbeinvene.
Reinjektion am 9. IV. 13.
12^{30} Leukocyten 17 900.
12^{45} Reinjektion von 10 ccm Eiklar iv. (Hinterbein).
Der Hund setzt geformten Stuhl ab und läßt reichlich Urin. Deutliche Dyspnoë, wiederholt Abgang von dünnem Stuhl, Tenesmus vorübergehendes Wanken und Umsinkenwollen, kann sich aber auf den Beinen halten. Der Hund, der sonst sehr wild ist, ist auffallend ruhig.
3^{45} Leukocyten 6800.

Diese Versuche machen klar, daß die anaphylaktische Reaktion um so stärker ist, je mehr Antigen bei der ersten Injektion sofort durch die Leber geht, und je funktionskräftiger diese Leber ist. Offenbar hat also die Leber eine Bedeutung für die Sensibilisierung. Welcher Art diese sein mag, soll im folgenden erörtert werden.

Aus dem Ausfall aller geschilderten Versuche scheint uns mit Sicherheit hervorzugehen, daß das Hühnereiklar nur dann sensibilisierend wirken kann, wenn es die Leber passiert hat. Wir wollen damit aber nicht sagen, daß wir in der Leber den Ort der Antikörperbildung für Hühnereiweiß suchen, ähnlich wie man etwa die Antitoxine gegen das Tetanusgift an den Zellen des Nervensystems entstehen läßt.

Zu diesem Punkte der Erörterung ist es notwendig, auf Versuche von Manwaring (24) einzugehen. Wir geben deshalb zunächst einen kurzen Bericht seiner Arbeit.

Manwaring hat Hunde mit Pferdeserum anaphylaktisch gemacht und dann durch kühne Unterbindung und Umleitung des Blutstromes die Leber total ausgeschaltet. Derartig vorbereitete Tiere bekommen keine anaphylaktische Reaktion bei der Reinjektion. Er bekommt eine atypische Reaktion bei solchen Tieren nur dann, wenn er innerhalb dreier Minuten nach der Reinjektion die Ligaturen löst, also die Leber wieder einschaltet. Tut er das erst nach 5 Minuten, so unterbleibt die Reaktion, und die Tiere erweisen sich für eine zweite Injektion überempfindlich. Er meint, daß die Endothelien der Blutgefäße in dieser Zeit die Fähigkeit gewinnen könnten, das Antigen zu vernichten. (Warum er die Ausscheidung durch die Nieren gar nicht in Rechnung zieht, ist nicht ersichtlich.)

Manwaring hat nur die Bedeutung der Leber für die Reinjektion feststellen können. Mehr ermöglicht ihm seine Versuchsanordnung nicht, da ihr die Tiere wohl sicher innerhalb weniger Stunden erlegen sind. Er fordert ein Koenzym, was im Darm-Lebergebiet auf die Präparierung hin gebildet werden und das Antigen der Reinjektion dann nach Art der Darmenzyme abbauen soll. Jedoch bemerkt er ausdrücklich, daß er nicht einmal eine Arbeitshypothese über diese Vorgänge aufstellen wolle.

Manwarings Beobachtungen, die uns leider erst nach Abschluß unserer Versuche zu Gesicht kamen, geben mit unseren Ergebnissen ein harmonisches Ganzes. Weil gerade unsere Versuche die Bedeutung der Leber für die Präparierung beleuchten, die Manwaring lediglich theoretisch erschloß. Freilich muß man sich dabei immer gegenwärtig halten, daß Manwaring mit Pferdeserum gearbeitet hat, während wir Eierklar nahmen. Wir haben allerdings auch zwei Eck-Hunde mit Pferdeserum nicht anaphylaktisch machen können, jedoch sind diese Versuche noch nicht abgeschlossen und verwendbar.

In der Tat haben wir ja gefunden, daß es nur mit Beteiligung der Leber gelingt, den Hund zu sensibilisieren, und zwar mit einer Leber, die voll funktionskräftig im Blutstrom steht. Aber nach dem, was wir aus Reachs und anderen

Arbeiten über die Funktion der Leber dem Eiweiß gegenüber wissen, sind wir noch nicht in der Lage, der Leber ohne weiteres die Antikörperbildung zuzuschieben. Das hypothetische Koenzym Manwarings ist ja schließlich auch nur ein Wort für dieselbe Wirkung, wie sie etwa Pfeiffer seinem fermentartigen Antieiweiß oder andere Autoren dem Ehrlichschen Antikörper plus Komplement zuschreiben (Kiss, 25). Die Tatsache, daß wir von der Leber noch nichts Sicheres, von den polynukleären Leukocyten aber nach Felländer und Kling (26) bestimmt wissen, daß sie eine Quelle des Reaktionskörpers (Antikörper Ehrlichs) sind, sollte uns vorderhand davon abhalten. Denselben Autoren ist es freilich auch gelungen, mit Leberemulsion von Kaninchen bei Meerschweinchen anaphylaktische Bilder hervorzubringen, jedoch bemerken sie ausdrücklich, daß es für diesen Versuch gleichgültig war, ob der Träger der Leber sensibilisiert war oder nicht. Man muß sich also hüten, diese Beobachtung bei unserer Frage zu verwenden.

Die Deutung, die Friedberger den Versuchen von Manwaring gibt, läßt sich nicht mit unseren Beobachtungen in Einklang bringen. Friedberger meint, gestützt auf seine Versuche an Fröschen (23), daß die Ausschaltung der Leber eine Komplementverarmung zur Folge habe, und daß aus diesem Grunde die Reaktion nicht vor sich gehen könne. Manwaring schließt nun seine Ligaturen erst kurz vor der Reinjektion und öffnet sie schon 3 Minuten später wieder, wenn er noch einen Shock erhalten will. Dann müßte also das Komplement innerhalb weniger Sekunden bis auf unwirksame Reste verschwinden und ebenso rasch wieder erscheinen. Das Komplement hält sich aber im Glase viel länger wirksam. Demnach müßte im Körper dauernd Komplement in größeren Mengen zerstört und neugebildet werden. Die von Friedberger tatsächlich beobachteten Komplementverarmungen an den Fröschen waren erst nach 6 Tagen manifest. Außerdem aber haben wir oben mitgeteilt, daß sich ein Einfluß der Eckschen Schädigung auf die komplettierende Wirkung des Serums nicht geltend macht und trotz normalen Komplementgehalts haben unsere Eckschen Tiere auch keine anaphylaktische Reaktion gegeben.

Wir sehen also keinen Grund, unsere Deutung der Ergebnisse Manwarings und unserer eigenen Versuche zu ändern.

Das, was wir bisher vom Verhalten der Leber gegenüber dem zirkulierenden Eiweiß wissen, ist, daß sie imstande ist,

es zu speichern. Das hat Reach für die überlebende und Seitz (27) für die Leber im Organismus bewiesen. Damit stehen weder Manwarings noch unsere Versuche in Widerspruch. Unsere Versuche haben gezeigt, daß der Körper nur dann sensibilisiert werden kann, wenn die Leber diese ihre Funktion voll ausüben kann. Denn, wie unsere Eck-Hunde zeigen, genügen nicht die geringen Mengen, die ihrer Leber durch die Arteria hepatica zukommen mögen, und ehe mehr abgelagert werden kann, ist alles schon wieder ausgeschieden. Eine reichliche Durchblutung ist erforderlich, und je schneller das Eiweiß in die Leber kommt, desto mehr wird behalten, das zeigen die umgekehrten Eck-Hunde. Und Manwarings Versuche zeigen, daß die anaphylaktische Reaktion beim Hunde zirkumskript im Lebergebiet vor sich geht. Das heißt weiter nichts, als die Leber fängt die Reinjektionsmasse ebenso ab, wie sie die präparierenden Mengen aufnahm, und wenn der Zutritt zur Leber ganz versperrt ist, so tritt die Ausscheidung durch die Nieren ein, und der Organismus bleibt empfänglich. Ist der Zutritt aber nicht vollkommen unmöglich, sondern nur verengt, wie bei Manwarings Hund, bei dem die Ligaturen nicht fest saßen, oder bei unseren Tieren, die die Ecksche Anastomose erst kurz vor der Reinjektion angelegt bekamen, so genügt das zum Zustandekommen einer Reaktion.

Gewiß kann man sich der Vermutung nicht verschließen, daß die Leber wohl noch mehr als nur speichernde Wirkungen entfaltet bei der Eiweiß-Antieiweiß-Reaktion. Claude Bernard (28) teilt mit, daß Eiereiweiß im Harn wieder erscheint, wenn es in die Jugularvene injiziert wird, daß es dagegen nicht ausgeschieden wird, wenn man es in die Vena portae spritzt, und er schreibt dazu: „Il existe dans le foie une création de matériaux nouveaux qui se melangent au sang, tel qu'il arrive par la veine porte et qui réagissent sur ses éléments de telle façon qu'il donnent lieu à de combinaisons nouvelles.“ Diese „combinaisons nouvelles“ sind jetzt eben noch so hypothetisch wie damals, immerhin aber bleibt der Satz bestehen, daß Eiereiweiß in der Leber eine Veränderung durchmacht. Ueber die Art dieser Veränderung liegen nur wenige Mitteilungen vor. So fand Reach an der überlebenden Leber, daß sie das aufgespeicherte Eiweiß auch abbauen kann

und nach Slowzow (29) soll die Leber die Fähigkeit besitzen, Albumine in Globuline zu verwandeln. Wenn die Globuline die sensibilisierende Fraktion darstellen, so dürfte das von großer Bedeutung sein (19). Wilhelm Spät (30) berichtet dann von einer adsorptiven Wirkung der Leberzellen auf Friedbergers Anaphylatoxin, die diejenige der Leukocyten übertrifft, Blaizot (31) von auffallend schweren Shockerscheinungen, allerdings beim Kaninchen nach Reinjektion in den Ductus choledochus und Doyon (11) schreibt dasselbe vom Hunde nach Peptoninjektionen. Er hat aus der Hundeleber einen Stoff extrahiert, den er Antithrombin nennt, der auf Peptoninjektionen hin in großer Menge abgeschieden wird und dadurch das ganze Krankheitsbild verursachen soll.

Halten wir nun mit diesen vereinzelten Beobachtungen unsere eigenen zusammen, und bedenken wir, daß nicht nur Manwarings Versuche, sondern auch noch das Fehlschlagen der serologischen Reaktionen beim Hunde sehr für fixes Anaphylaktin oder sessile Rezeptoren sprechen, so liegt der Gedanke sehr nahe, den Leberzellen eine bedeutsame Wirkung auf zirkulierendes Eiweiß zuzuschreiben, die mehr ist als ein bloßes Speichern. Allein über eine Vermutung kommen wir bis jetzt noch nicht hinaus.

Mit Sicherheit geht aber aus unseren Versuchen hervor die Notwendigkeit der Leberpassage für die anaphylaktogene Wirkung des Eiklars beim Hunde. Auch die Befunde bei der Fütterungsanaphylaxie lassen sich zwanglos in diesen Gedankengang einreihen. Das Eiweiß, das der Tätigkeit der Darmzellen aus verschiedenen Gründen, Ueberfütterung, Läsion oder andere entgangen ist, bekommt in der Leber erst seine Fähigkeit, zu sensibilisieren. Ob für den nächsten Schub, der die Erkrankung auslöst, die Leberpassage ebenso bedeutungsvoll ist wie für die Reinjektion bei Manwarings Tieren, muß dahingestellt bleiben.

Zusammenfassung.

1) Es gelingt nicht mit Hilfe der Eckschen Fistel eine verminderte Resistenz der geschwächten Leber gegen Eiweißspaltprodukte nachzuweisen, wie sie beim anaphylaktischen Shock entstehen.

2) Es gelingt nicht, Tiere mit Eckscher Fistel gegen Eiklar anaphylaktisch zu machen, denn:

3) Das Eiklar bedarf der Leberpassage, um im Organismus des Hundes sensibilisierend wirken zu können.

4) Der anaphylaktische Shock ist um so stärker, je mehr Eiklar bei der Sensibilisierung durch die Leber geht, und je funktionsfähiger diese Leber ist (umgekehrter Eck-Hund).

5) Es ist zu vermuten, daß die Leber zirkulierendes genuines Eiweiß nicht nur zu speichern, sondern auch zu verändern vermag.

Diese Versuche sind auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Professor Fischler gemacht worden. Ich danke ihm auch hier für seine gütige Unterstützung während der Arbeit und für die freundliche Ueberlassung des Tiermaterials.

Bei Anstellung der serologischen Reaktionen haben mir Herr Dr. Bardach und Herr Dr. Freund mit technischen Ratschlägen geholfen. Auch den beiden Herren möchte ich hier nochmals meinen Dank sagen.

Literatur.

1) Friedberger, Zahlreiche Arbeiten in der Zeitschr. f. Immunitätsf.
2) Pfeiffer, Das Problem der Eiweißanaphylaxie. Fischer, Jena 1910.
3) Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1909, p. 366; dieselben ebenda 1910.
4) Schittenhelm und Weichardt, Münch. med. Wochenschr., 1910, p. 1769.
5) Fischler und Kossow, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 111, 1913, p. 479.
6) Fischler, Abderhaldens Methoden, 1912.
7) Heilner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 58, 1912, p. 333.
8) Schittenhelm und Weichardt, Deutsche med. Wochenschr., 1911, p. 867.
9) Fischler und Bardach, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 78, 1912.
10) Munk, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abteil., 1890, Suppl. p. 137.
11) Doyon et Gautier, Compt. rend. de la Société biol., 1908, I, p. 149. Doyon, Morel et Policard, ebenda, 1911, I, p. 372.
12) Reach, Biochem. Zeitschr., Bd. 16, 1909, p. 357.
13) Freund und Popper, Biochem. Zeitschr., Bd. 15, 1909, p. 272.
14) Lesné et Richet Fils, Arch. de Médecine d'enfants, 16, p. 81.
15) Börnstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 1909.
16) Otto, Münch. med. Wochenschr., 1907, p. 1665.
17) Doerr und Russ, Nach Friedberger, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, p. 581.
18) Hartoch, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 1910, p. 153.
19) Doerr und Russ, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, p. 206 u. 706.
20) Michaelis, Abderhaldens Methoden.
21) Ascoli, Münch. med. Wochenschr., 1903.
22) Kraus und Novotny, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, p. 692.
23) Friedberger und Seelig, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46.
24) Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, p. 1.
25) Kiss, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, p. 558.
26) Felländer und Kling, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15.
27) Seitz, Pflügers Arch., Bd. 111, p. 309.
28) Claude Bernard, Leçons de Physiologie expérimentale I. Paris 1855.
29) Slowzow, Russ. Arch. f. Pathol., Klin. Med. u. Bakt., zit. n. Seitz.
30) Spät, Berl. klin. Wochenschr., 1913, p. 831.
31) Blaizot, Compt. rend. de la Société biol. 1911, 70, p. 385.

Lebenslauf.

Am 12. Juli 1889 wurde ich, Gerhard Denecke, in Dresden geboren, als Sohn des Studienrats Prof. Dr. Arthur Denecke. Ich besuchte das Gymnasium zum heiligen Kreuz in Dresden und bestand daselbst 1909 die Reifeprüfung. 1909—1911 studierte ich Medizin in Kiel, Berlin und Rostock, bestand 1911 die Vorprüfung und diente darauf das erste halbe Jahr mit der Waffe beim 2. Königl. Sächs. Grenadier-Regiment No. 101 in Dresden. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Heidelberg.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.